Aus der zweiten medizinischen Klinik, (Charité) in Berlin.

Lane Medical Library

Beiträge zur Klinik der perniciösen Anämie.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN

VON

Leiba Rokach

aus Berditschew (Rußland).

Promoviert am 13. August 1914.

Berlin 1914.

Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)

Linienstraße 158.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Kraus.**

Einleitung.

Fast ein halbes Jahrhundert ist vorbei, seitdem die Krankheit „perniciöse Anämie“ in der medizinischen Literatur benannt worden ist. Freilich sind schon früher, im Jahre 1822 von Combe, im Jahre 1855 von Addison und anderen Autoren, einzelne Fälle von anämischen Erkrankungen beschrieben worden, die wir jetzt auf Grund der veröffentlichten Schilderungen mit größter Wahrscheinlichkeit als die Perniciosa ansehen können. Aber erst im Jahre 1868 ist es Biermer gelungen, durch seine exakten und ausführlichen Schilderungen die Aufmerksamkeit der medizinischen Welt auf die eigenartige selbständige anämische Erkrankung zu lenken. Seit diesem Zeitpunkte beginnen die Ärzte auf die Perniciosa besser zu achten und in der Literatur das Ergebnis ihrer Forschungen niederzulegen. Von da ab häufen sich immer mehr und mehr die Beschreibungen von Krankheitsfällen, die mehr oder minder mit der klassisch gewordenen Beschreibung von Biermer übereinstimmten, und damit zugleich stieg stetig die Zahl der Theorien und Anschauungen, die zur Erklärung des Wesens der perniciösen Anämie aufgestellt worden sind.

Wenn man jetzt die Fülle von Monographien und zusammenfassender Abhandlungen durchschaut, so überzeugt man sich, daß wir es hier mit einer heiß umstrittenen und vielfach gedeuteten Frage zu tun haben.

Die meisten Forscher vertreten ihre eigenen Anschauungen über das Wesen resp. die Entstehung der Pernicosa und bestreiten demgemäß die Anschauungen anderer. Schon allein das Bestehen tiefgreifender Meinungsverschiedenheiten, das bis jetzt noch fortdauert, zeigt, daß die Perniciosafrage noch immer ein ungelöstes Problem ist. Andererseits muß aber hervorgehoben werden, daß das Dunkel, das anfangs über diese Krankheit herrschte, jetzt bedeutend gelichtet worden ist.

Symptomatologie.

Vor allem betrifft der Fortschritt auf dem Gebiete der Perniciosa die Festlegung seiner pathogenetischen Symptome, wodurch die Abgrenzung möglich geworden ist.

Was war denn die Symptomatologie der Perniciosa zur Zeit Biermers? Nichts mehr als die Schilderung äußerer klinischer Symptome und mancher makroskopisch-anatomischen Veränderungen, die bei „tödlich verlaufenden Anämien“ beobachtet wurden. In seiner im „Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte“ veröffentlichten Mitteilung sagt Biermer in bezug auf die Symptomatologie der Perniciosa folgendes: Die Symptome der perniciösen Anämie sind: hochgradige allgemeine Blässe, häufig mit gelblich-weißer Gesichtsfarbe; dabei bestehen allgemeine Schwäche, Schwindel, Ohrensausen, Herzklopfen. Es tritt später Abmagerung ohne Atrophie des Fettpolsters ein und hochgradige Appetitlosigkeit. In den meisten Fällen Neigung zu geringen Temperatursteigerungen, Pulsbeschleunigung, oft verbunden mit systolischen Geräuschen an der Herzspitze. Das wesentlichste klinische Merkmal liegt im progressiven perniciösen (tödlichen) Verlauf der Krankheit. Was die bei Perni-

ciosa auftretenden anatomischen Veränderungen betrifft, so waren es nach Biermer Verfettung des Herzmuskels und der Blutgefäße (Kapillaren und kleinerer Arterien) und die dadurch hervorgerufenen inneren Blutungen (Retina u. a.). Wie wir aus diesen Schilderungen Biermers sehen, ist die Symptomatologie der Perniciosa zu jener Zeit eine recht lückenhafte gewesen; es fehlte ja gerade das, was heutzutage als das Ausschlaggebende des Symptomenkomplexes gilt — das charakteristische Blutbild. Und nicht nur die spezifischen Einzelheiten und Details der Blutbeschaffenheit bei Perniciosa waren dann den Forschern unbekannt, sondern es fehlte ihnen überhaupt jede Vorstellung über das Verhalten des Blutes und der blutbereitenden Organe bei der Perniciosa. Dieser anormale Zustand war aber die Folge des damaligen Standes der Hämatologie. Es mußten somit mehrere Jahre vergehen, bis es Paul Ehrlich (1892) gelungen ist, die charakteristischen Veränderungen im Blutbilde der Perniciosa festzustellen. Vor allem ist die Anwesenheit der Megaloblasten im Blutbilde dasjenige Kriterium, das die Perniciosa von den anderen einfachen Anämien unterscheidet. Dieser Satz wurde von Ehrlich aufgestellt, und die spätere Forschung hat ihn bestätigen können. Zwar wird von einigen behauptet, einzelne Megaloblasten auch bei nicht perniciösen Anämien gesehen zu haben, aber auch diese müssen es zugeben, daß das Auftreten der Megaloblasten für Perniciosa — charakteristisch für einfache Anämie — uncharakteristisch sei. Ferner gehört zum Blutbilde der Perniciosa nebst der herabgesetzten Zahl der Erythrocyten: Hyperchromie, Polychromasie, Pikilocytose, Anisocytose und hoher Farbindex. Da normalerweise Megaloblasten nur im Mark der Embryonen vorhanden sind, so spricht Ehrlich von einem „Rückschlag in den embryonalen

Regenerationstypus", und stellt diesen Typus als das Charakteristikum der Perniciosa auf. Es wäre falsch, zu sagen, daß nach Ehrlichs Feststellungen in bezug auf die Morphologie des Perniciosablutes alles in dieser Hinsicht als vollständig geklärt und unanfechtbar zu betrachten sei. Man kann aber mit vollem Recht behaupten, daß durch die von Ehrlich eingeführten neuen Prinzipien (die Charaktere des Blutbildes) die Symptomatologie der Perniciosa auf ein ganz anderes, ungemein höheres Niveau gebracht worden ist. Wenn man auf Grund des Biermerschen Symptomenkomplexes die perniciöse Anämie nur mit Wahrscheinlichkeit diagnostizieren konnte, so erlaubt uns der Ehrlichsche Blutsymptomenkomplex (bei Berücksichtigung der klinischen Merkmale), die Perniciosa mit Sicherheit zu diagnostizieren. Und so ist heutzutage das Kapitel der Symptomatologie der Perniciosa im großen und ganzen als fast gelöst und abgeschlossen zu betrachten. Ich will bei dieser Gelegenheit bemerken, daß aber auch noch jetzt manche Kliniker den Wert des Blutbefundes bei Perniciosa nicht genügend einschätzen. So behauptet z. B. Grawitz: „Der prinzipielle Unterschied der progressiven perniciösen Anämie gegenüber anderen Anämien liegt überhaupt nicht im Blutbefunde, sondern in dem klinischen Verlauf." Solche Stimmen sind aber in der Literatur ganz selten.

Wenn wir also an dem Grundsatz festhalten, daß die Diagnose „Anaemia perniciosa" nur auf Grund der klinischen und hämatologischen Symptomenkomplexe (also beider!) gestellt werden kann, so werden wir annehmen müssen, daß nur diejenigen Forschungen und statistischen Angaben über Perniciosa von Wert und Bedeutung sind, bei welchen auch die hämatologischen Verhältnisse nach den benannten Gesichtspunkten in Betracht gezogen wurden.

Wir haben bereits erwähnt, daß Biermer der erste gewesen ist, der den äußeren klinischen Verlauf der Perniciosa in meisterhafter Weise geschildert hat. In dieser Hinsicht sind seine Beobachtungen und Beschreibungen so ausführlich und genau, daß die späteren Forschungen kaum etwas wesentlich Neues für die Symptomatologie der Perniciosa geliefert haben.

Ich hatte Gelegenheit, die Krankengeschichten von den in der II. medizinischen Klinik der Charité zu Berlin behandelten 21 Fällen von Perniciosa zu studieren. In bezug auf die Richtigkeit der Diagnose sind die betreffenden Fälle als zuverlässig zu betrachten, weil beim Diagnostizieren der Krankheit die modernsten in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden — vor allem die mikroskopische Blutuntersuchung — angewandt worden sind. Bei einem erheblichen Teil dieser Fälle (9 von 21) enthalten die Krankheitsgeschichten außer der Schilderung des klinischen und hämatologischen Bildes auch noch die Beschreibung des pathologisch-anatomischen Befundes während der Sektion, so daß wir bei Beurteilung dieser Fälle auch den Sektionsbefund als wichtiges Material werden heranziehen können.

Betrachten wir nun unsere 21 Perniciosafälle hinsichtlich ihrer subjektiven und objektiven klinischen Erscheinungen, so finden wir im großen und ganzen das klassische Biermersche klinische Bild, vielleicht mit nur wenigen neuen Einzelheiten.

Klinische Symptome.

Die Krankheit beginnt gewöhnlich mit geringen, wenig auffallenden Symptomen, die allmählich an Intensität und Zahl zunehmen. Es vergeht oft ein Jahr und mehr, bis die Beschwerden der Patienten

in solchem Grade lästig werden, daß sie sich gezwungen sehen, den Arzt oder die Klinik aufzusuchen. In unseren Fällen wird nur von zwei Patienten angegeben, daß die Beschwerden plötzlich aufgetreten sind. Dabei ist zu bemerken, daß diese Angaben auf Patienten sich beziehen, die im hohen Alter standen: die eine Patientin erkrankte im 64. Lebensjahre, die zweite im 65. Und so wäre hier das plötzliche Auftreten der Krankheit durch den infolge des hohen Alters geschwächten Zustand des Organismus zu erklären. Der geschwächte Organismus ist begreiflicherweise nicht imstande, schon den leisesten Störungen Widerstand zu leisten, und es treten deshalb schon im Anfang deutliche Symptome der Krankheit hervor. Die Anfangserscheinungen sind in der Regel: Mattigkeit, Schwindel, Ohrensausen, Appetitlosigkeit und eigentümliche wachsartige Blässe der Haut. In 10 von unseren Fällen wird auch das Erbrechen als frühzeitiges Symptom angegeben. Von weiteren Symptomen, die nicht immer, aber sehr häufig in unseren Fällen verzeichnet werden, sind: Kopfschmerzen, Abmagerung, Knochenschmerzen und Paraesthesien. Das beständigste unter all diesen subjektiven Beschwerden ist die allmählich zunehmende Mattigkeit; dieses Symptom wiederholt sich in allen unseren Fällen.

Oft treten Erscheinungen von seiten des Herzens hervor. Es besteht Herzklopfen, verbunden mit Kurzatmigkeit, die Herzdämpfung ist vergrößert, und an der Spitze ist ein systolisches Geräusch zu hören. Bemerkenswert ist, daß dieses Geräusch nur in sehr seltenen Fällen von einer Mitralinsuffizienz herrührt; es ist also als ein wirkliches anämisches Geräusch zu betrachten. Diese Erscheinungen nehmen mit dem Fortschreiten der Krankheit an Intensität und Auffälligkeit immer zu, und es treten dabei noch

neue Symptome gewöhnlich hinzu. Die Körpertemperatur pflegt auf 38—39° zu steigen, vor dem Tode aber sinkt sie meistens. Es machen sich ferner Zeichen von hämorrhagischer Diathese bemerkbar, die in mehr oder weniger ausgesprochener Weise als Netzhautblutung sich dokumentiert. Es wäre aber falsch, die Netzhautblutung als ein für alle Fälle unentbehrliches Symptom zu betrachten; in einigen von unseren schweren Fällen konnte die ophthalmoskopische Untersuchung keine Netzhautblutungen feststellen.

Von den Störungen, die in der Regel bei der Perniciosa auftreten, haben wir bereits die Mattigkeit erwähnt. Es ist noch hinzuzufügen, daß diese oft mit Trübung des Sensorismus und ausgesprochener Apathie einhergeht. In einem Falle aber konnten wir einen starken Erregungszustand als Begleiterscheinung der Krankheit beobachten. Der Kranke litt stets an Schlaflosigkeit, war sehr aufgeregt, sprach ununterbrochen, weinte oder lachte stürmisch, und mußte sogar unter diesen Umständen in die Nervenabteilung verlegt werden. Über einen ähnlichen Fall von stürmischen Erregungszuständen, die die gewöhnliche Apathie bei der Krankheit unterbrachen, berichtet auch Wilhelm Türk. Auch die spinalen Erscheinungen, wie Paraesthesien, fehlende Patellarreflexe, Blasen und Mastdarmstörungen konnten wir in einigen Fällen verzeichnen; besonders häufig und ausgesprochen trat die Paraesthesie an den Beinen und auch an anderen Körperteilen auf.

Die ersten Beobachtungen über die bei Perniciosa vorkommenden spinalen Erscheinungen sind von Lichtheim gemacht und beschrieben worden. Er fand in mehreren Fällen Paraesthesien an den Extremitäten, reflektorische Pupillenstarre, Blasen- und Mastdarmstörungen. Als anatomische Grundlage dieser

Erscheinungen ergaben sich kleine myelitische Herde, die zu Strangdegeneration führten. Diese Herde lokalisierten sich meistens in den Hintersträngen, seltener in den Seitensträngen. Wichtig ist, daß diese spinalen Veränderungen häufig gerade in sehr leichten Fällen von Perniciosa in relativ ausgedehnter Weise zu beobachten waren. Es muß deshalb angenommen werden, daß die Störungen seitens der spinalen Zentren nicht als Folge der Anämie anzusehen sind, sondern daß sie vielmehr zusammen mit der Perniciosa als koordinierte Wirkungen einer und derselben Schädlichkeit auftreten. v. Noorden berichtet über von ihm beobachtete Degenerationen bei einer Perniciosa im Bereiche der Nervi crurales und tibiales ohne ausgesprochene Neuritissymptome.

Die Störungen, die seitens des Verdauungsapparates schon im Anfang der Krankheit in Form von Appetitlosigkeit und auch von Erbrechen (s. oben) auftreten, schreiten gewöhnlich im Laufe der Krankheit immer fort und können das gesamte Krankheitsbild beherrschen. Wie wir später sehen werden, sind manche Gelehrte bereit, aus diesem Umstande den Schluß zu folgern, die Perniciosa sei überhaupt nur intestinalen Ursprungs.

Hunter gibt an, im Munde häufig eine Entzündung der Schleimhaut gefunden zu haben, und will in diesem Befunde einen Hinweis auf ein bestimmtes ätiologisches Moment sehen. In unseren Fällen können wir diese Stomatitiden nur selten verzeichnen. Was die Anacidität des Magens betrifft, so ist sie zwar in vielen von unseren Fällen beobachtet worden, aber lange nicht mit der Regelmäßigkeit und Intensität, wie es von manchen Autoren, besonders von Grawitz, angegeben wird. Die Darmfunktion zeigt in unseren Fälllen keine bestimmte einheitliche Störung; bei einigen Patienten finden wir Verstopfung,

bei anderen Durchfälle (recht hartnäckiger Natur), und bei einer dritten kleineren Gruppe von Kranken sind Störungen der Darmfunktion überhaupt nicht konstatiert worden. Dasselbe Resultat liefern die von verschiedenen Seiten gemachten Beobachtungen. Man kann also mit Bestimmtheit annehmen, die Perniciosa führe zu keinen charakteristischen Darmerscheinungen, aber im allgemeinen begleiten dyspeptische Erscheinungen die Krankheit.

Wie wir bereits oben erwähnt haben, gehört zum klinischen Bilde der Perniciosa auch die Abmagerung und der allgemein kachektische Zustand des Organismus. Es entsteht natürlicherweise die Frage, ob diese Kachexie durch Störungen im Stoffwechsel hervorgerufen wäre, oder ob sie allein durch die bestehende Appetitlosigkeit und die damit verbundene Inanition zu erklären sei. v. Noorden hat zuerst genaue Untersuchungen über den Stoffwechsel bei perniciöser Anämie angestellt. Diese ergaben, daß bei der Perniciosa keine Störungen in der Verdauung von Eiweißstoffen und Fett bestehen, und daß die Ausnutzung der Nahrung eine vollständig normale sei. Dasselbe Resultat lieferten die späteren Untersuchungen von Strauß und anderen.

Was den Sauerstoffverbrauch betrifft, so ist auch dieser bei der Perniciosa in ganz normalen Grenzen zu finden, so daß das Blut, trotz der Verminderung des Hämoglobingehaltes, die nötige Menge des Sauerstoffes zu liefern imstande ist. Nach Kraus sollen die Oxydationsprozesse bei Perniciosa sogar gesteigert sein.

Auffällig ist die starke Indikanreaktion des Harns, was auf das Vorhandensein von Fäulnisprodukten im Darm schließen läßt. Ehrlich-Lazarus geben an, die Diazoreaktion niemals bemerkt zu haben; auch in unseren Fällen ist diese Reaktion des Harns nicht

beobachtet worden. Ferner scheidet der Harn eine beträchtlich vermehrte Menge von Eisen aus (Hunter). Auch Urobiliengehalt ist vergrößert.

Zuletzt sei noch ein Symptom seitens des Knochensystems erwähnt — die ziemlich oft auftretenden Schmerzen einzelner Knochen. In einer Reihe von unseren Fällen waren diese Schmerzen auf das Brustbein beschränkt, was übrigens mit den Angaben verschiedener Autoren übereinstimmt.

Blutbild.

Ein wichtiges Kapitel der Symptomatologie stellt naturgemäß das Verhalten des Blutes selbst dar, und es ist wohl begreiflich, daß man in neuester Zeit den Schilderungen des Blutbildes der Perniciosa die größte Aufmerksamkeit schenkt. Wir hatten schon oben Gelegenheit, über die Bedeutung der Ehrlichschen Forschungen auf diesen Gebieten und über einige von ihm angegebene Blutcharaktere zu sprechen. Wir wollen jetzt die anderen Verhätnisse des perniciösen Blutes besprechen.

Zunächst fällt das Blut durch sein blasses und wäßriges Aussehen auf, was auf die bedeutende Zellarmut zurückzuführen ist. Dementsprechend ist auch das spezifische Gewicht ein niedriges und betrifft in schweren Fällen etwa 1020. Die osmotische Konzentration des Blutes ist normal oder abnorm gering, auch die Blutmenge ist meistens herabgesetzt. Ferner zeigt auch der chemische Gehalt des Blutes eine charakteristische Änderung: der Eiweißstickstoffgehalt ist beträchtlich herabgesetzt und beträgt anstatt 3 Proz. nach Angabe einiger Autoren nur 1,03 Proz. Was den Eiweißgehalt der Erythrocyten betrifft, so sind die Angaben darüber verschieden: nach v. Jaksch sollen die Werte hier höher, nach

Sawjalow[1]) niedriger als in der Norm sein. Die Zahl der Erythrocyten ist in hohem Grade herabgesetzt. Man beobachtet in den meisten Fällen Verminderungen bis etwa 20 Proz. des Normalen, d. h. die Erythrocytenzahl betrifft $^1/_2$—1 Million im Kubikmillimeter. In schweren Fällen findet man auch viel niedrigere Zahlen. So beobachteten wir einen Fall mit 270000 Erythrocyten, und Quincke fand in einem Fall sogar nur 143000 Erythrocyten im ccm. Andererseits muß bemerkt werden, daß ein recht deutliches klinisches Perniciosabild auch dann schon auftreten kann, wenn die Erythrocytenzahl nur um die Hälfte vermindert ist. Wir beobachteten z. B. einen in allen Hinsichten recht einwandfreien Fall, bei dem die Erythrocytenzahl im ccm 2820000 betrug. Naegeli behauptet zwar, daß die Kranken regelmäßig erst mit einer sehr niedrigen Erythrocytenzahl von etwa 1 Million den Arzt aufsuchen. Demgegenüber möchte ich feststellen, daß 13 von unseren 21 Patienten mit einer Erythrocytenzahl von über 1 Million die Charité bereits aufgesucht haben, wo sie als perniciös Anämische erkannt worden sind. In drei Fällen handelte es sich sogar um Patienten mit 2—$2^1/_2$ Millionen Erythrocyten. Wir schließen daraus, daß die klinischen Symptome in recht ausgesprochener Form anch bei nicht bedeutenden Verminderungen der Erythrocyten auftreten können. Der Hämoglobingehalt ist stets herabgesetzt und beträgt z. B. in 12 von unseren Fällen 25—30 Proz. Der niedrigste Gehalt an Hämoglobin, den wir bei Perniciosa beobachteten, betrug 13 Proz., der höchste bis 50 Proz. Wenn wir die Werte der Erythrocyten mit denen des Hämoglobingehaltes vergleichen, finden wir, daß erstere eine bedeutendere Herabsetzung als die

[1]) St. Petersburger med. Wochenschr. 1901, Nr. 27.

zweiten erleiden, so daß der durchschnittliche Gehalt des roten Blutkörperchens an Hämoglobin nicht herabgesetzt, sondern gesteigert ist, d. h. der Färbeindex steht **über 1,0.** In fast allen unseren Fällen beträgt der Färbeindex 1,1—1,25. Beim Betrachten der roten Blutkörperchen fällt die Ungleichmäßigkeit ihrer Größe auf: einerseits findet man auffallend große „Makrocyten", andererseits auffallend kleine sog. „Mikrocyten". Es besteht also der Zustand, den man mit Anisocytose bezeichnet. Und je weiter die Krankheit vorgeschritten ist, desto charakteristischer ist das Auftreten der Anisocytose. Welche von den beiden Formen, die Makrocyten oder die Mikrocyten, bei der Perniciosa prävalieren, ist bis jetzt noch nicht entschieden worden. Nach Lazarus sollen es die Makrocyten sein, nach Schaumann die Mikrocyten. Auf Grund unseres Materials sind wir geneigt, die Meinung Lazarus' zu unterstützen. In unseren Fällen zeigten sich die Makrocyten in besonders ausgesprochener Weise gerade bei den Schwerkranken, und es ist anzunehmen, daß hauptsächlich die Makrocyten als ein sehr wichtiges Charakteristikum der Perniciosa zu betrachten sind. Ein beständiger Befund im Blutbilde der Perniciosa ist ferner die Poikilocytose. In unseren Fällen fehlt diese kein einziges Mal, ist zwar nicht immer in gleicher Weise auffallend und charakteristisch. Ein weiteres Zeichen der degenerativen Zustände stellt die körnige Degeneration der Erythrocyten dar. Auf der anderen Seite zeigt das Blutbild eine Reihe von Abnormitäten, die auf einen stattfindenden Regenerationsprozeß zurückzuführen sind und die Ehrlich als den „Rückschlag der Blutbildung in den embryonalen Typus" bezeichnete. Über die Charaktere dieses „embryonalen Typus" haben wir bereits früher gesprochen. Die Zahl der Leukocyten ist in der Regel

herabgesetzt und beträgt zumeist etwa 2500—4000. In einem Falle fanden wir nur 1500 Leukocyten, in einem anderen dagegen bis 9000. Was die Formen der Leukocyten betrifft, so sind die Angaben darüber ganz verschieden. Lazarus und Strauß fanden eine relative Vermehrung der mononukleären Formen, und zwar sollen diese etwa 60 Proz. der Gesamtzahl ausmachen. Nach den Angaben von Bloch und Hirschfeld soll das Verhältnis der großen und kleinen Mononukleärzellen durchschnittlich 40 Proz. betragen. Endlich findet man Veränderungen auch im Verhalten der Blutplättchen. Einige Autoren (Strauß, Rosenstein) geben an, die Zahl der Blutplättchen sei vermindert, Sahli glaubt umgekehrt, sie seien vermehrt. Die neuesten Untersuchungen bestätigen in überwiegender Mehrheit die erste Meinung von der Verminderung der Blutplättchen im anämisch-perniciösen Blutbilde.

Verlauf.

Der klinische Verlauf der Perniciosa ist gewöhnlich ein sehr langsamer und allmählich fortschreitender. Bei entsprechender Behandlung kommt es, besonders in den leichteren Fällen, zu mehr oder weniger deutlichen Besserungen. Die subjektiven Beschwerden nehmen an Intensität ab; auch das Blutbild kann sich nach der Richtung hin ändern, daß die Regenerationserscheinungen weniger auffallen. Aber auch in diesen verhältnismäßig günstig verlaufenden Fällen treten gewöhnlich nach längerer oder kürzerer Zeit Rezidive auf, die meistens zum Tode führen. Es ist deshalb recht fraglich, ob die Perniciosa überhaupt zur absoluten Heilung gelangt. So endeten z. B. von unseren 21 Fällen 10 mit tödlichem Ausgang in der Klinik, 6 wurden

als ungeheilt entlassen und nur 5 haben die Klinik in gebessertem Zustande verlassen. Wie sich das Schicksal der entlassenen Patienten im weiteren gestaltete, bleibt selbstverständlich noch immer offen. Die Prognose der Perniciosa ist also unzweifelhaft durchweg eine schlechte, wenn auch zugegeben werden muß, daß die Möglichkeit einer vollständigen Heilung nicht ausgeschlossen werden kann.

Sektionsbefund.

Viel weniger charakteristisch als das klinische Bild ist bei der Perniciosa ihr Sektionsbefund. Man findet zwar eine ganze Reihe bestimmter Organveränderungen, dieselben kommen aber auch bei anderen Krankheiten vor. Es ist daher unmöglich, auf Grund der makroskopischen Sektionsbefunde die Diagnose der Perniciosa mit einiger Sicherheit zu stellen.

Zunächst ist das Knochenmark dasjenige Organ, welches erhebliche Veränderungen erleidet. Es ist fast in allen seinen Teilen von roter Farbe, was auf die in ihm stattfindenden Regenerationsprozesse hinweist. Bei mikroskopischer Betrachtung des Knochenmarks findet man eine lymphoide Umwandlung des Fettmarks, wobei unter den Zellen die großen Formen (Megaloblasten) überwiegen. Die farblosen Zellen sind gewöhnlich in normalem Zustande vorhanden. Das massenhafte Auftreten von Myeloblasten stützt die Theorie von Ehrlich betreffend der „Rückkehr des Markgewebes auf eine embryonale Entwicklungsstufe".

Von anderen Organen zeigt die Milz nach Angaben einiger Autoren eine beständige Vergrößerung. Dieser Befund wird aber von anderen Autoren bestritten, indem sie angeben, in zahlreichen Fällen die

Milz verkleinert gefunden zu haben. In unseren Fällen fanden sich überhaupt keine charakteristischen Größenveränderungen der Milz; fast alle Obduktionen ergaben normale Befunde.

An der Leber sind makroskopisch keine Veränderungen zu finden, dagegen bietet sie einen mikroskopisch bemerkenswerten Befund — die Siderose — die zuerst von Quincke hervorgehoben wurde. Diese entsteht durch den vermehrten Untergang roter Blutkörperchen und Ablagerung des Eisengehaltes derselben in verschiedenen Organen, vor allem aber in der Leber. Man bezeichnet diesen Vorgang nach Naunyn als Hämosiderosis.

Was den Magendarmtraktus betrifft, so findet man hier, wie die Untersuchungen von Nothnagel, Lewy, Ewald u. a. gezeigt haben, die Schleimhaut atrophisch verändert. Zuweilen findet man eine zirrhotische Verkleinerung des Magens. Auf die Bedeutung dieser Befunde des Digestionsapparates werden wir bei Besprechung der Ätiologie zurückkommen.

Ferner ergibt die Obduktion in allen Fällen eine ausgedehnte Blässe innerer Organe und gewöhnlich hochgradige Verfettung des Herzmuskels, der Gefäße und zuweilen auch anderer Organe. Endlich findet man an verschiedenen Organen kleinere, manchmal auch größere Blutungen, die als Ausdruck der während der Krankheit bestehenden hämorrhagischen Diathese auftreten.

Vorkommen.

Seit man in ärztlichen Kreisen auf die Perniciosa aufmerksam geworden ist, stellte sich immer mehr und mehr heraus, daß diese durchaus keine Seltenheit ist. Nach den Angaben von Lazarus ist auf den inneren Abteilungen von drei Berliner Krankenhäusern bei etwa 2 Proz. aller Kranken die

Diagnose „perniciöse Anämie“ gestellt worden. Es ist vielfach die Meinung verbreitet, daß die Perniciosa in den Großstädten mehr als auf dem Lande vorkomme. Diese Annahme ist aber jedenfalls unbewiesen und wird lediglich dadurch vorgetäuscht, daß in der Provinz die Perniciosafälle seltener in ärztliche Hände gelangen, und noch seltener werden die Fälle in der Literatur veröffentlicht.

Geschlecht.

In bezug auf das Geschlecht, das von der Perniciosa befallen wird, ergeben die meisten Statistiken die Bevorzugung der Frauen. Lazarus hat auf Grund von Monographien, Dissertationen und eigenen Beobachtungen 240 Krankengeschichten zusammengestellt, von diesen betrafen 130 weibliche Patienten und 110 männliche. Türk beobachtete unter 68 Perniciosakranken 47 Frauen. Auch in unseren 21 Fällen sind es 13 Frauen gewesen.

Lebensalter.

Die Krankheit kommt in verschiedenen Lebensjahren vor, doch sind bis jetzt noch keine Fälle von Perniciosa bei Kindern beschrieben worden; diese scheinen fast eine gewisse Immunität gegenüber der Perniciosa zu besitzen. Die meisten Erkrankungen beziehen sich nach den Angaben verschiedener Statistiker auf das dritte und vierte Jahrzehnt. Unsere Fälle verteilen sich in bezug auf das Alter folgendermaßen: 2. Jahrzehnt 1 Patient, 3 Dez. — 0, 4 Dez. — 9, 5 Dez. — 3, 6 Dez. — 4, 7 Dez. — 4. Das bevorzugte Dezennium ist also demnach das vierte.

Ob hereditäre Verhältnisse bei dem Vorkommen der Perniciosa eine Rolle spielen, ist bis jetzt unbekannt. Die Literatur kennt nur wenige vereinzelte Fälle von Perniciosa bei zwei Geschwistern. In unseren Kranken-

geschichten finden wir zwar in einem Falle die Angabe: „Mutter an Blutarmut gestorben"; welcher Art aber diese Blutarmut gewesen ist, bleibt uns unbekannt. In Zusammenhang mit der Frage betreffend Heredität steht eine zweite Frage der Konstitution der Erkrankten, d. h., ob gewisse Konstitutionen den Boden für die Entstehung der Perniciosa bereiten. Schaumann bejaht diese Frage, und zwar auf Grund entsprechender Beobachtungen. Andere Autoren aber geben an, die Perniciosa ebenso bei kräftigen wie bei schwächlichen Individuen gesehen zu haben.

Äußere Verhältnisse.

Schon Biermer bemerkt in seinen Veröffentlichungen, daß die Perniciosa mit Vorliebe die ärmeren Bevölkerungsschichten befalle, da die ungünstigen hygienischen Lebensbedingungen dieser Kreise eine Disposition zu ihrer Entstehung schaffe. Auch viele andere Forscher bestätigen diese Annahme Biermers, und es sollte sogar nach Schollenbach die Seltenheit der Perniciosa in München durch die dort herrschenden günstigen Ernährungsverhältnisse zu erklären sein. Wir können diese verschiedenen Angaben nicht als beweiskräftig ansehen, und zwar aus folgenden Gründen: die meisten Autoren, die von der Bevorzugung der ärmeren Klassen bei der Perniciosa sprechen, stützen sich dabei auf Beobachtungen, die sie in städtischen Krankenhäusern gemacht haben. Es muß doch aber der Tatsache Rechnung getragen werden, daß das Menschenmaterial der städtischen Hospitäler sich ausschließlich aus den mittleren und ärmeren Ständen rekrutiert, und es ist also leicht begreiflich, daß auch unter den Perniciosakranken dieser Hospitäler gerade die armen Klassen überwiegen. Übrigens behaupten Naegeli und Türk, die Perniciosa in den verschiedensten Bevölkerungs-

schichten gesehen zu haben. Nach Lazarus sollen gerade die wohlhabenden Stände von der Perniciosa am häufigsten heimgesucht werden. In unseren Fällen wird in der Anamnese von nur 4 Kranken von ungünstigen Lebensverhältnissen gesprochen.

Ätiologie.

Wie wir schon einleitend bemerkten, ist die Frage nach der Ätiologie der Perniciosa stets dasjenige Kapitel der Anämieforschung gewesen, das den Gelehrten wie den Praktikern die meisten Schwierigkeiten bereitete und das noch bis heute zu den größten Meinungsverschiedenheiten führt. Dabei ist aber dies Kapitel das wichtigste in der Perniciosaforschung: denn die Ätiologie zu ergründen, das heißt ja das Wesen der Krankheit zu erkennen. Und auch von einer richtigen Therapie kann erst dann die Rede sein, wenn man über die wirkliche Ursache der Krankheit im klaren ist.

Um die Ätiologie zu erforschen, hat man zunächst beobachtet, an welche Krankheiten die Perniciosa sich in den verschiedenen Fällen anschließe. Man will damit feststellen, ob nicht vielleicht die Perniciosa nur eine sekundäre Erkrankung sei, die als Folge anderer bestimmter Krankheiten auftrete. Daß man gerade in dieser Richtung die Ätiologie der Perniciosa zu finden sucht, ist leicht begreiflich, solange die Forschung noch keine eigentlich primäre Ursache (Erreger, Organerkrankung) für unsere Krankheit verantwortlich machen kann.

Bothriocephalus latus.

Nun ergibt die Beobachtung der Perniciosa ein reichhaltiges Material, das sich verschiedentlich deuten und verwerten läßt. — Als sehr häufiges und unzweifelhaft ätiologisches Moment für die Ent-

stehung der Perniciosa ist seit langer Zeit die Erkrankung an Bothriocephalus latus erkannt worden. Zuerst haben darauf Albrecht, Hoffmann, Botkin und Reyher aufmerksam gemacht, und jetzt besitzen wir in der Literatur eine Menge von beobachteten ähnlichen Fällen. Die Rolle des Bothriocephalus latus als wichtiger Faktor in der Pathogenese der Perniciosa ist vor allem dadurch erwiesen, daß nach Vertreibung dieses Schamrotzers in zahlreichen Fällen Heilung eingetreten ist. Andererseits aber beobachtet man unzweifelhafte Träger des Bothriocephalus, die von einer Anämie nichts wissen, und umgekehrt — Perniciosakranke, die im Darm nie Bothriocephalus trugen. So gibt Schaumann an, daß in Finnland der Bothriocephalus eine sehr häufige Erscheinung (etwa 15—20 Proz. aller Einwohner) ist; die Perniciosa aber kommt nur bei einem ganz kleinen Teil dieser Wurmträger vor. Schaumann und Talquist haben experimentell die Wirkung des Bothriocephalus nachgewiesen: das Gift des Wurmes wurde Hunden einverleibt und es traten nach kurzer Zeit Herabsetzung der Erythrocytenzahl, Mattigkeit und Geräusch am Herzen auf. Ob dabei das charakteristische Perniciosablutbild aufgetreten ist, wird von den Forschern nicht angegeben, und so können diese Experimente nicht als beweiskräftig für die spezifische Wirkung des Bothriocephalus bei der Perniciosa betrachtet werden. Allerdings steht außer Zweifel, daß der Bandwurm unter gewissen, bis jetzt unbekannten Umständen die Perniciosa hervorzurufen vermag.

Schapiro hat die Vermutung ausgesprochen, daß nur der abgestorbene oder erkrankte Bandwurm zur Entstehung der Perniciosa führen kann. Durch die in dieser Richtung angestellten Untersuchungen von Wiltschur hat sich die Annahme Schapiros bestätigt. Es wird damit angenommen, daß beim

Absterben des Bandwurmes gewisse Stoffe frei werden, die als Blutgifte ihre anämisierende Wirkung ausüben. Die Blutveränderungen, die dabei entstehen, bieten das bekannte Perniciosablutbild dar. Es unterliegt deshalb keinem Zweifel, daß die Bothriocephalusanämie mit Recht als „perniciöse Anämie" bezeichnet werden kann. Grawitz ist zwar anderer Meinung: er bezeichnet als Perniciosa nur die durch Abtreibung des Bothriocephalus nicht heilbaren Anämien, die heilbaren aber betrachtet er als einfache sekundäre Anämien. Auch Pappenheim betrachtet die Bothriocephalusanämie wegen ihrer Heilbarkeit als nicht zur Perniciosa gehörende. Es ist aber viel wahrscheinlicher und einleuchtender die Auffassung von Lazarus, nach der zwischen den heilbaren und unheilbaren Bothriocephalusanämien nur ein gradueller Unterschied bestehe, das Wesen der Erkrankung sei aber dasselbe.

Unter unseren Fällen findet sich ein Patient, dessen Krankheitsgeschichte die ätiologische Bedeutung des Bothriocephalus unzweifelhaft aufweist. Es handelt sich um eine 44 jährige Frau, die früher an Bandwurm gelitten hat und im Zusammenhang damit stark anämisch, matt und zu Erbrechen disponiert gewesen ist. Nachdem der Bandwurm abgetrieben worden war, besserte sich der Allgemeinzustand ganz erheblich. 3 Jahre später erkrankte die Patientin wieder an Bothriocephalus und es tritt das typisch klinische und hämatologische Bild der Perniciosa auf (Blutbild: E — 800,000; L — 5600; Hb — 13 Proz; Index — 1,1; Mikro- und Makrocytose, Poikilocytose, Megaloblasten und Normoblasten). Unter Zunahme der Beschwerden tritt Exitus ein.

Auch verschiedene andere Darmparasiten sind als Urheber der Perniciosa beobachtet worden. So

berichtet Naegeli über zwei Fälle von Perniciosa bei Taenia saginata, von welchen die eine nach Abtreibung des Wurmes geheilt wurde, die andere zum Tode geführt hat. Unter unseren Fällen fand sich einer, bei dem man im Sektionsbefund Taenia saginata feststellen konnte. Es handelte sich um eine 61 jährige Patientin, die im Laufe von zwei Monaten unter dem typischen Bilde der Perniciosa zugrunde gegangen ist.

Gravidität.

Über die ätiologische Bedeutung der Schwangerschaft für die Perniciosa finden wir bereits Angaben in der ältesten Literatur. So berichten Lebert und Gusserow noch vor Biermer über Fälle solcher Art. Zwar wissen wir jetzt nicht, ob es in diesen berichteten Fällen sich wirklich um Perniciosa gehandelt habe: es wird nur angegeben, daß im Anschluß an Schwangerschaften schwere Anämien sich einstellten. Aus den Veröffentlichungen aber späterer Autoren ersehen wir, daß im Anschluß an die Schwangerschaft die perniciöse Anämie mit ihrem typischen klinischen und hämatologischen Bilde aufgetreten ist. Dabei zeigte sich, daß nach Ablauf des Puerperiums Heilung ohne Rezidive eingetreten ist. Bemerkenswert ist die Mitteilung von Stieda, daß der künstliche Abort die Perniciosa zur Heilung bringen kann. Das alles spricht mit Wahrscheinlichkeit für den kausalen Zusammenhang zwischen Puerperium und Perniciosa. Auf welche Weise dieser Zusammenhang entsteht, d. h., welche Vorgänge des Puerperiums es sind, die eine Perniciosa hervorrufen, — darüber gehen die Meinungen der Gelehrten auseinander. Lebert sieht die Erklärung in besonderen nervösen Einflüssen, Morawitz in Hämolysinen, die während der Schwangerschaft entstehen. Verbreitet ist die Anschauung Birch-Hirschfelds, wonach die

Placenta Zerfallprodukte liefert, die eine Zerstörung des Plasmas hervorrufen. Es muß hinzugefügt werden, daß in der neuesten Literatur nur sehr selten auf das Puerperium als ätiologisches Moment für Perniciosa hingewiesen wird. Solche Angaben fehlen z. B. bei Lazarus, Franz u. a. Merkwürdigerweise finden sich Fälle von Schwangerschaftsanämie in erheblicher Zahl in den Veröffentlichungen schweizerischer Gelehrten (Naegeli, Gusserow, Eichhorst).

Unter unseren Fällen wird bei 3 Patientinnen angegeben, daß die Perniciosa unmittelbar anschließend an die Gravidität entstanden ist. Dabei ist aber nach der Geburt keine Besserung eingetreten. In einem dieser Fälle führte sogar die Entbindung durch den starken Blutverlust zur Verschlimmerung des Zustandes. Wir sind also nicht imstande, in diesen drei Fällen einen absoluten Beweis für die ätiologische Bedeutung der Schwangerschaft bei der Entstehung der Perniciosa anzunehmen; es ist ja möglich, daß das Zusammentreffen der Gravidität und der Perniciosa hier reiner Zufall gewesen ist. Nur dann können ähnliche Fälle wissenschaftlich verwertet und als beweiskräftig angesehen werden, wenn nach der Entbindung Dauerheilung eintritt. Naegeli berichtet über 6 von ihm beobachtete Fälle von Perniciosa im Anschluß an Schwangerschaft. In 3 dieser Fälle ist nach der Entbindung dauernde Heilung ohne Rezidive eingetreten. Zwei dieser Frauen haben sogar nach einigen Jahren wieder Schwangerschaft durchgemacht, ohne dabei anämisch zu werden. Wenn also die Berichte Naegelis von recht großer Bedeutung für die Beurteilung der ätiologischen Rolle der Gravidität bei Perniciosa sind, so muß andererseits zugegeben werden, daß man auf Grund solcher vereinzelter Fälle noch keine weitgehenden absoluten Schlüsse ziehen kann.

Lues.

Fr. Müller hat zuerst auf die Rolle der Lues beim Entstehen der Perniciosa aufmerksam gemacht, und in der späteren Literatur finden wir mehrere Angaben über das Vorkommen perniciöser Anämien bei Luetikern. Diese Angaben allein genügen aber nicht, um die ätiologische Bedeutung der Lues beurteilen zu können. Man muß bedenken, daß die Syphilis ja so häufig vorkommt, daß ein zufälliges Zusammentreffen mit der Perniciosa ganz natürlich ist. Auch diejenigen Fälle, wo anschließend an die antiluetische Kur Besserung im Verlaufe der Perniciosa beobachtet worden ist, beweisen noch immer nicht den kausalen Zusammenhang zwischen Lues und Perniciosa. Besserungen und zeitweilige Heilung der Perniciosa kommen ja gelegentlich vor, und es ist deshalb nicht zu entscheiden, ob gerade die antiluetische Kur zu diesem Erfolge im gegebenen Falle geführt hat. Beweisend sind nur die Fälle, wo nach Heilung der Lues die Perniciosa verschwindet, ohne später Rezidive zu machen. Solche Fälle sind aber in der Literatur nur sehr wenig bekannt. Naegeli macht auf einen in der Dissertation von Ausderau beschriebenen Fall aufmerksam. Es wird dort von einem jungen Mann berichtet, bei dem die antiluetische Kur die Perniciosa zum Schwinden gebracht hat. Dieser Patient wurde nachher etwa 12 Jahre lang fortdauernd kontrolliert und zeigte nichts von der Perniciosa, so daß man hier von einer Dauerheilung sprechen kann. Dieser Fall spricht unzweideutig für die ätiologische Bedeutung der Lues bei der Perniciosa. Freilich muß diese „ätiologische Rolle“ nur in dem Sinne verstanden werden, daß die Lues als Auslösungsursache der Perniciosa auftreten kann, die wirkliche Ursache aber der Krankheit muß eine

andere sein. Wäre es anders, so müßte man der Perniciosa anschließend an Lues ja viel häufiger begegnen, in Wirklichkeit ist aber diese Kombination eine recht seltene Erscheinung. So hat Cabot unter 110 Beobachtungen keinen einzigen Fall dieser Art gesehen. Auch in unseren 21 Fällen findet sich nur einer, in dessen Anamnese Lues mit positivem Wassermann angegeben ist; dabei fehlt aber auch jeder Anhaltspunkt für die Feststellung eines Zusammenhanges mit der Perniciosa.

Intestinale Störungen.

Im Jahre 1888 hat Hunter nachgewiesen, daß Gifte, die im Darme entstehen, zu hämolytischen Prozessen, d. h. zur Auflösung roter Blutkörperchen, führen können. Es ist daher der Gedanke nahegelegt worden, daß die Perniciosa auf diesem Wege der Autointoxikation zu erklären sei. Diese Annahme wurde noch wahrscheinlicher als die späteren Beobachtungen ergeben haben, daß der Sektionsbefund vieler Perniciosafälle anatomische Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut und besonders ausgedehnte Drüsenatrophie aufweist. B. Senator ist so weit gegangen, daß er die Perniciosa ausschließlich auf Ernährungsstörungen, die durch chronische Darmerkrankungen entstehen, zurückführen wollte. Diese Theorie aber mußte scheitern, sobald nachgewiesen worden ist, daß die Verdauung und Assimilation der Eiweißstoffe bei der Perniciosa ungeschädigt bleibt. Eine noch größere ätiologische Bedeutung als den anatomisch intestinalen Veränderungen wurde von manchen Autoren der bei Perniciosa vielfach beobachteten Anacidität zugeschrieben. Grawitz, einer der eifrigsten Anhänger der „intestinalen“ Theorie, erklärt das Entstehen der Perniciosa folgendermaßen: Infolge von Salzsäuremangel im Magen, oft auch motorischer

Schwäche desselben, ferner von chronischen Darmstörungen entwickeln sich zunächst Giftstoffe, welche zur Resorption kommen und in schleichender Weise die Blutkörperchen zerstören. Die Gifte, die bei Fortfall der antiseptischen Salzsäurewirkung sich im Darme entwickeln, haben nach Grawitz ferner noch protoplasmazerstörende Wirkung, ähnlich wie bei Karzinom. Den besten Beweis aber für den intestinalen Ursprung der Perniciosa sieht Grawitz und andere in den therapeutischen Erfolgen, die die Magenspülungen gebracht haben.

Weitere Forschungen auf diesem Gebiete haben aber eine ganze Reihe von Tatsachen zutage gefördert, die die intestinale Ätiologie der Perniciosa bezweifeln lassen. So hat sich nach den Untersuchungen von Knud Faber und E. Bloch herausgestellt, daß die im Sektionsbefunde auftretende Atrophie der Darmschleimhaut nichts mit der Perniciosa zu tun hat, sondern daß diese Veränderungen durch kadaveröse Erweichung und Selbstverdauung bewirkt werden. Sie zeigten, daß bei Sektionen, welche 5—8 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurden, keine atrophische Erscheinungen nachgewiesen werden konnten. Diese Untersuchungsergebnisse sind später von M. Mosse und von Boekelmann bestätigt worden. Es geht also daraus hervor, daß die Darmschleimhautatrophien bei der Perniciosa nicht sein müssen und keineswegs als Ursache der Krankheit betrachtet werden können. Auch die Bedeutung des Salzsäurewegfalls wird von verschiedenen Forschern, wie Ewald, Senator, Albu, bestritten. Die Untersuchungen des Mageninhaltes und der Fäces bei perniciös Anämischen haben keine Vermehrung der Zersetzungsprodukte gezeigt, und es erscheint deshalb die von Grawitz angenommene „Intoxikation infolge von vermehrter Darmfäulnis“

als unwahrscheinlich. Schließlich sind die Behauptungen von durch Darmspülungen erzeugte Heilungen nicht einwandfrei. Cabot berichtet, daß in seinen 110 Fällen, wo Darmspülungen versucht worden sind, zu Heilungen nicht gekommen ist. Ich könnte meinerseits hinzufügen, daß auch in einigen unserer Fälle Darmspülungen vorgenommen worden sind, der Erfolg blieb aber aus. Es bleibt noch zu erwähnen, daß die meisten Fälle von Anacidität ja keine Perniciosa zur Folge haben. Man kann also höchstens annehmen, daß die Achylia gastrica und andere intestinale Erscheinungen als Folge der Perniciosa auftreten können, aber nicht als Ursache der Krankheit anzusehen sind. Oder: die intestinalen Veränderungen sind zusammen mit der Perniciosa die koordinierten Folgen der unbekannten Schädlichkeit, die das ganze Krankheitsbild erzeugt (F. Kraus).

Carcinom.

Vielfach sind auch Fälle von Perniciosa in Verbindung mit Carcinoma ventriculi beschrieben worden. Wenn auch allein diese Tatsache des Zusammentreffens der Perniciosa mit Carcinomatose noch keinen Beweis für die ätiologische Bedeutung der letzteren darstellt (es konnte sich ja um einen Zufall handeln!), so ist doch durch die erwähnten Beschreibungen die Ansicht verbreitet worden, es bestehe ein kausaler Zusammenhang zwischen Carcinomen und perniciösen Anämien. — Und zwar wurde angenommen, daß vom Carcinom toxische Substanzen ausgehen, welche vom Blut aufgenommen werden und hier die bekannten perniciösen Schädigungen bewirken. Fenwick führt die Anämie der Krebskranken auf Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut zurück. Dagegen haben v. Noorden und Israel auf Grund entsprechender Beobachtungen die Behauptung auf-

gestellt, daß die Anämie durch die von der Tumoroberfläche stattfindenden Blutungen veranlaßt wird. Wie wir sehen, bestanden unter den Gelehrten Meinungsverschiedenheiten nur in bezug auf die Frage: Auf welche Art und Weise führt das Carcinom zur Perniciosa. Seitdem man aber größeres Gewicht auf das Blutbild der Perniciosa zu legen begonnen hat, seitdem die Blutuntersuchungen immer sorgfältiger ausgeführt worden sind, wurde auch selbst die Tatsache des Auftretens der Perniciosa bei Carcinomatösen unter dem Fragezeichen gestellt. Die Beobachtungen zeigten nämlich, daß die Anämie, die bei Carcinomatose auftritt, die bekannten Blutcharaktere der Perniciosa nicht aufweist, und vielmehr in die Reihe der einfachen sekundären Anämien hineingehört. So findet man gewöhnlich bei der Anämie der Carcinomkranken eine Hypochromie (rechnerische oder tinctorielle) und häufig Hyperleukocytose — Charaktere, die für die Perniciosa nicht typisch sind. Auch die Erythroblasten, besonders Megaloblasten, werden bei Carcinomatösen nicht gefunden. Und so mußte auch die Theorie von der ätiologischen Bedeutung des Carcinoms für die Perniciosa scheitern. Wenn auch einzelne sehr seltene Fälle von wirklicher Perniciosa bei Carcinom beobachtet sind, so sind doch daraus keine bestimmten Schlüsse zu ziehen: post hoc bedeutet ja nicht immer propter hoc! Ich will noch bemerken, daß in unseren Fällen kein einziges Mal Carcinom nachgewiesen worden ist. In einem Falle hat der Verdacht auf Carcinom zwar bestanden, die Obduktion bestätigte ihn aber nicht.

Aus einfacher Anämie.

Von den verschiedenen anderen Erkrankungen, die man in einen ätiologischen Zusammenhang mit

der Perniciosa zu bringen gesucht hat, verdient noch die einfache sekundäre Anämie erwähnt zu werden. Bei manchen Autoren finden wir Angaben darüber, daß chronische Blutungen, die gewöhnlich zu einfachen Anämien führen, in einzelnen Fällen zu Perniciosa geführt haben. Oder es wird berichtet von einem „allmählichen Übergang" einer einfachen Anämie in eine perniciöse. Diese Angaben müssen mit Vorsicht aufgenommen und gedeutet werden. So meint auch Lazarus, daß „im Gefolge aller Schädigungen, welche eine einfache Anämie hervorzurufen imstande sind, auch eine progressive perniciöse Anämie sich herausbilden kann". Er fügt aber hinzu, daß die Perniciosa nicht als höchste Stufe der einfachen Anämie anzusehen ist. Es gibt schwere Anämien, die mit Perniciosa nichts zu tun haben. Wenn aus einer einfachen Anämie Perniciosa entsteht, so ist hier eine neue Krankheit entstanden, hervorgerufen durch eine andere Noxe. Die einfache Anämie ist somit nicht als direkte Ursache der Perniciosa zu betrachten.

Zusammenfassung.

Wenn wir alles bis jetzt über die Ätiologie der Perniciosa Gesagte zusammenfassen, so ergibt sich, daß die hier angeführten Momente: (Bothriocephalus, Gravidität, Lues, Carcinom u. a.) nicht als die eigentlichen Ursachen der Perniciosa betrachtet werden können.

Wir haben gesehen, daß das Vorhandensein des Bothriocephalus oder Gravidität allein an sich nicht genüge, um eine Perniciosa hervorzurufen. Diese können als Auslösungsursachen, als Teilfaktoren auftreten, aber nicht als das ätiologische Moment der Perniciosa angesehen werden. Zur Entstehung

der Perniciosa muß die Wirkung einer uns vorläufig unbekannten Noxe angenommen werden. Diese bildet das eigentlich Spezifische in der Ätiologie der Perniciosa. Und wenn wir von der kryptogenetischen Perniciosa sprechen, so ist diese nichts anderes als die von der Noxe allein ohne Teilfaktoren hervorgerufene progressive perniciöse Anämie.

Man hat natürlich nach einem spezifischen Erreger der Perniciosa gesucht, um durch seine Anwesenheit im Blute das Rätsel der Perniciosa am einfachsten zu lösen. Für den infektiösen Charakter der Perniciosa hat übrigens das beobachtete epidemische und endemische Auftreten der Krankheit gesprochen. So berichtet Davidson vom epidemischen Auftreten der Perniciosa auf Mauritis und in den Vorstädten von Kalkuta im Jahre 1879; andererseits ist das häufige Vorkommen der Perniciosa in der Schweiz recht auffallend. Es wird auch von manchen Autoren angegeben, daß sie im Blute Anämischer eigentümliche Gebilde beobachtet haben. Solche Angaben stammen von Klebs, Frankenhäuser, Henrot, Senator und Perles. Diesen Beobachtungen ist aber keine Bedeutung zuzuschreiben, solange es nicht gelungen ist, die angeblichen Bakterien zu züchten.

Wir können also jetzt, nachdem freilich die Perniciosaforschung unleugbare Fortschritte gemacht hat, doch mit vollem Recht noch das wiederholen, was Immermann vor etwa 30 Jahren gesagt hat: „Es bleibt die Aufgabe der Zukunft, die wahre Ursache der progressiven perniciösen Anämie zu ergründen.“

Zum Schlusse bleibt mir noch die angenehme Pflicht zu erfüllen, Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. Friedrich Kraus für die Überlassung der Fälle, sowie Herrn Privatdozenten Oberarzt J. Plesch für die liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen innigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Askanazy, Über Bothriocephalusanämie und die prognostische Bedeutung der Magaloblasten. Zeitschr. f. klin. Med. 1895, Bd. 27.

Biermer, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 2. Jahrgang 1872, Nr. 1.

Birch-Hirschfeld, Über schwere anämische Zustände. XI. Kongreß für innere Medizin 1892.

Bloch, Zur Klinik und Pathologie der Biermerschen progressiven Anämie. Deutsches Archiv für klin. Med., Bd. 57.

Cabot (englisch), zitiert nach Türk.

Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie, I. u. II. Berlin.

Ehrlich, P., Über schwere anämische Zustände. XI. Kongreß für innere Medizin 1892.

Ehrlich, Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Charité-Annalen 1888, Bd. 13.

Ehrlich-Lazarus, Die Anämie. I. Abt. 1909.

Eichhorst, Die progressive perniciöse Anämie. Leipzig 1878.

Faber und Bloch, Über die pathologischen Veränderungen am Digestionstraktus bei der perniciösen Anämie und über die sogenannte Darmatrophie. Zeitschr. f. klin. Med. 1900, Bd, 40.

Frankenhäuser, Über die Ätiologie der perniciösen Anämie. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft 1883.

Grawitz, E., Klinische Pathologie des Blutes, 4. Aufl. Leipzig 1911.

Gusserow, Über hochgradige Anämie Schwangerer. Arch. f. Gynäkol. 1871.

Hunter (englisch), zitiert nach Grawitz.

Hürter, Die perniciöse Anämie. Med. Klinik 1911, 12. Beiheft.

Immermann, Allgemeine Ernährungsstörungen. Ziemssens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 13, 1879.

Israel, Über die ersten Anfänge des Magenkrebses. Berl. klin. Wochenschr. 1890.

Klebs, Diskussion zum Referat „Über schwere anämische Zustände". XI. Kongreß für innere Medizin 1892.

Kottmann, Über die Viskosität des Blutes. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1907, Nr. 37.

Laache, S., Die Anämie. Christiania 1883.

Lazarus, A., Klinik der Anämien. Wien-Leipzig 1913.

Lichtheim, Zur Kenntnis der perniciösen Anämie. VI. Kongreß für innere Medizin 1887.

Lubarsch, Zur Frage des Karzinoms bei progressiver, perniciöser Anämie. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie 1896, Abt. 2.

Müller, H., Die progressive perniciöse Anämie. Zürich 1877.

Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 2. Aufl. Leipzig 1912.

Naunyn, Fall von Albumosurie. Deutsche med. Wochenschr. 1898.

Neusser, Zur Klinik der perniciösen Anämie. Wien. klin. Wochenschr. 1899.

Noorden, v., Untersuchungen über schwere Anämien. Charité-Annalen 1892, Bd. 17.

Pappenheim, Grundriß der hämatologischen Diagnostik und praktischen Blutuntersuchung. Leipzig 1911.

Perles, Beobachtungen über perniciöse Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1893, Nr. 40.

Plesch, Fälle von perniciöser Anämie und Leukämie mit Thorium-X behandelt. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 20.

Quincke, Über perniciöse Anämie. Volksmanns Sammlung klinischer Vorträge 1876, Nr. 100.

— Zur Pathologie des Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1880, Bd. 25 u. 27.

Roth, Zur Kenntnis der Beziehungen der perniciösen Anämie zur Syphilis. Medizinische Klinik 1910, Nr. 44.

Schapiro, Heilung der perniciösen Anämie durch Abtreibung von Bothriocephalus latus. Zeitschr. f. klin. Med. 1888, Bd. 13.

Schaumann, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalusanämie. Berlin 1894.

— Die perniciöse Anämie im Lichte der modernen Gifthypothese. Volksmanns Sammlung klinischer Vorträge 1900, Nr. 287.

Senator, Zur Kenntnis und Behandlung der Anämie. Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 30.

Strauß und Rohnstein, Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Berlin 1901.

Tallquist, Zur Pathogenese der perniciösen Anämie. Zeitschr. f. klin. Med. 1907, Bd. 61.

Türk, Klinische Hämatologie. Wien 1904 und 1912.

Vlajeff, Zur Frage nach der Bedeutung des breiten Bandwurms in der Ätiologie der perniciösen Anämie. Wratsch 1894 (russisch).

Lebenslauf.

Ich bin als Sohn des Kaufmanns Benjamin Rokach, mosaischer Konfession, am 14. Februar 1890 in Berditschew (Gouvernement Kiew, Rußland) geboren. Im Jahre 1909 bestand ich die Prüfung der Reife in St. Petersburg bei einem dortigen klassischen Gymnasium. Seit Oktober 1909 studierte ich Medizin an der Kgl. Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin, an der Kgl. Universität zu Heidelberg und dann wieder an der Berliner Universität.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren: Bier, du Bois-Reymond, Bonhoeffer, Bumm, Curtius, Czerny, Dessoir, Fischer, E., Fleischmann, Flügge, Franz, Gabriel, Goldscheider, Heffter, Hertwig, Hildebrand, His, Holtermann, Kilian, Kraus, Krückmann, Kopsch, Kossel, Lesser, Nicolai, Orth, Pagel, Passow, Pick, Plesch, Posner, Rosin, Rubens, Rubner, Schulze, Straßmann, Virchow, H., Waldeyer, v. Wassermann.

Allen diesen Herren spreche ich an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank aus.